



Prokalcytonina (PCT)

Zarządzanie antybiotykoterapią

Praktyczny przewodnik dotyczący wdrożenia programu zarządzania antybiotykoterapią w szpitalach

Spis treści

Część 1: Dlaczego zarządzanie
antybiotykoterapią w szpitalu
jest istotne

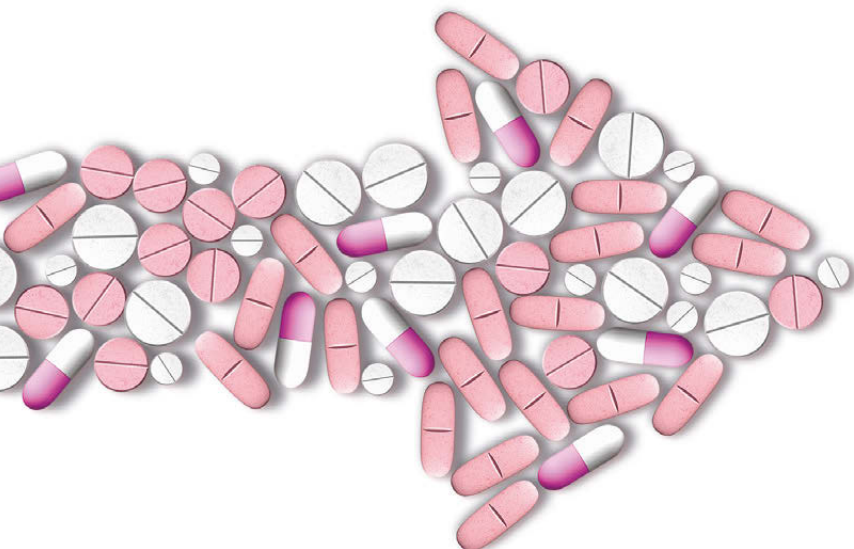
▶ strona 07

Część 2: Jak wdrożyć program zarządzania
antybiotykoterapią w szpitalu

▶ strona 15

Część 3: Znaczenie prokalcytoniny
jako elementu zarządzania
antybiotykoterapią

▶ strona 29



Cel niniejszej broszury

Dowody z całego świata wykazują na globalny spadek skuteczności antybiotyków. Niewłaściwe stosowanie antybiotyków spowodowało znaczny wzrost oporności na wszystkie antybiotyki pierwszego rzutu i „ostatniej szansy”. Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR) została zidentyfikowana przez Światową Organizację Zdrowia jako globalne zagrożenie dla zdrowia publicznego, ponieważ ogranicza naszą zdolność do walki z chorobami zagrażającymi życiu.

Zarządzanie antybiotykoterapią (ABS) to kluczowa strategia stosowana w celu zachowania skuteczności antybiotyków poprzez promowanie i monitorowanie ich odpowiedzialnego stosowania. Skutecznie stosowana może pomóc w ograniczeniu i optymalizacji przepisywania antybiotyków w kilku typach placówek opieki zdrowotnej.

Niniejsza broszura służy jako praktyczny przewodnik wspierający wdrażanie programu ABS w szpitalu, przedstawiając kluczowe kroki niezbędne do pomyślnego wdrożenia. Większość informacji na temat wdrożenia ABS została opracowana na podstawie zaleceń i wytycznych z IDSA¹, CDC², WHO³, BSAC⁴ i CDDEP.⁵ Omówiono rolę diagnostyki in vitro w programie ABS, a w szczególności podkreślono rolę biomarkera — prokalcytoniny (PCT), z uwagi na to, że WHO uznaje wartość PCT dla placówek opieki trzeciego i wyższego stopnia „do kierowania antybiotykoterapią lub jej odstawienia w posocznicy i zakażeniu dolnych dróg oddechowych”.⁶

Jesteśmy wdzięczni za pomoc Pana dr Broyles, Pani prof. Kwa i Pana prof. Giamarellos-Bourboulis w postaci przekazania przykładów praktycznego wdrożenia prokalcytoniny w programie zarządzania antybiotykoterapią.

Wstęp

Zarządzanie antybiotykoterapią – zarządzanie jakością w leczeniu antybiotykami

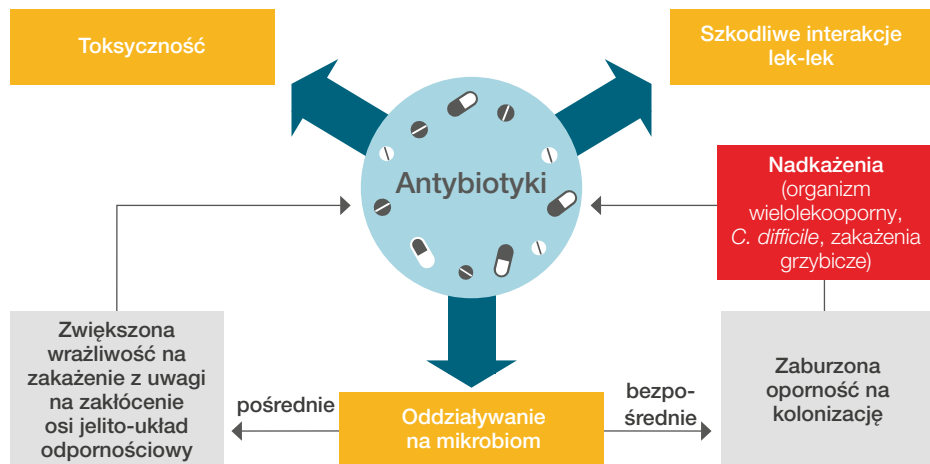
Antybiotyki to miecz obosieczny. Prawdopodobnie uratowały one miliony ludzi od czasu wprowadzenia ich do leczenia. Jednak antybiotyki mogą powodować toksyczość, potencjalnie szkodliwe interakcje lek-lek i mogą poważnie zaburzać mikrobiom (rysunek 1). W ciągu ostatnich dziesięcioleci nauczyliśmy się, że jeśli stosuje się antybiotykoterapię, gdy nie jest wskazana lub jeśli jest ona stosowana zbyt długo lub zbyt szeroko, wówczas nie tylko selekcjonujemy oporność, ale może to również zwiększać śmiertelność.

W wyniku tego powstaje dylemat kliniczny: jeśli wstrzymujemy podawanie antybiotyków lub nie atakujemy podstawowego patogenu, narażamy pacjentów na ryzyko – szczególnie w przypadku posocznicy. Z drugiej strony dane pokazują, że nieswoiste, szybkie podanie

antybiotyków o szerokim spektrum działania zwiększa śmiertelność.⁸ Idealnym podejściem jest wczesne leczenie celowane. Nie jest to jednak możliwe u wielu chorych, ponieważ nie można zidentyfikować istniejącego patogenu, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku dni zakażenia.

Rozwiązaniem tego problemu jest tzw. zarządzanie antybiotykoterapią (ABS). ABS można rozumieć jako narzędzie do zarządzania jakością w zakresie przepisywania i podawania antybiotyków, które obejmuje regularną i zorganizowaną ocenę antybiotykoterapii. ABS obejmuje dwa poziomy: ogólny poziom w szpitalu, tj. wdrożenie programu ABS i indywidualny, ukierunkowany na pacjenta – tj. odpowiedni lek, w odpowiednim czasie, we właściwej dawce i z właściwym czasem trwania.

Ciemna strona antybiotykoterapii



Rys. 1. Ciemna strona antybiotykoterapii (na podstawie Pletz M, Der Kliniker 2019)⁷

Niniejsza broszura dotyczy obu aspektów ABS i zawiera zestawienie najważniejszych dowodów przemawiających za ABS, w tym wyniki najnowszych badań. Zawiera praktyczne porady dotyczące tego, jak stworzyć zespół ABS i program ABS oraz jak wdrożyć zasady ABS do codziennej rutyny klinicznej. Jedną z pomocnych strategii jest skorzystanie z pomocy biomarkerów w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia.

Prokalcytonina (PCT) to nie jedyny biomarker używany do wspomagania decyzji dotyczących antybiotykoterapii, ale jest ona obecnie badana najdokładniej. Może pomóc w podjęciu decyzji o rozpoczęciu lub wstrzymaniu antybiotykoterapii, zwłaszcza na oddziałach ratunkowych, u pacjentów z łagodnymi zakażeniami dróg oddechowych. Istnieje również wiele badań, w których wykazano, że PCT może pomóc skrócić czas trwania leczenia antybiotykami.

Z uwagi na to, że żaden biomarker nie jest doskonały, PCT nie może zastępować oceny

klinicznej, ale może ją uzupełniać. Należy wziąć pod uwagę ograniczenia PCT i nie wolno jej używać do skrócenia antybiotykoterapii poniżej minimalnego czasu trwania zgodnie z określonymi wytycznymi dotyczącymi poszczególnych zakażeń.

Jednak we właściwym kontekście skrócenie czasu leczenia antybiotykami wspomagane przez PCT może nawet zmniejszyć śmiertelność, jak wykazano w dużym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym.⁹

Niniejsza broszura może być przewodnikiem dotyczącym tworzenia skutecznego programu ABS. Kilku czołowych naukowców w tej dziedzinie, którzy przyczynili się do jej powstania, może zapewnić o jej jakości. Mam nadzieję, że ta broszura będzie szeroko rozpowszechniana, aby pomóc w stosowaniu antybiotyków tak, jak powinny być stosowane: „Tak dużo, jak potrzeba i tak mało, jak trzeba”.

Prof. dr med. Mathias W. Pletz



Prof. dr med. Mathias W. Pletz

Profesor Chorób Zakaźnych i kierownik fundacji Instytutu Chorób Zakaźnych i Kontroli Zakażeń Szpitala Uniwersyteckiego w Jenie (Niemcy).

Profesor Pletz kieruje kliniczną grupą badawczą skupiającą się na nowatorskich strategiach diagnostycznych i terapeutycznych przeciwko bakteryjnym patogenom wielolekoopornym (MDR). Opublikował ponad 300 recenzowanych publikacji dotyczących zakażeń dróg oddechowych, posocznicy, oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe i zarządzania antybiotykoterapią oraz zasiada w Komitecie redakcyjnym CHEST, Clinical Infectious Diseases and Infection. Otrzymał liczne nagrody naukowe.

Jest wiceprezesem Paul Ehrlich Society for Chemotherapy, zastępcą dyrektora niemieckiego CAPNETZ oraz doradcą naukowym niemieckiego Instytutu Roberta Kocha i WHO. Zasiada w Komitecie sterującym Narodowego Programu Badawczego „Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe” (NRP 72) finansowanego przez Szwajcarską Fundację Narodową.



Dlaczego zarządzanie antybiotykoterapią w szpitalu jest istotne

- 1.1 Nadużywanie antybiotyków prowadzi do rozwoju oporności
- 1.2 Wyniki leczenia pacjentów związane z opornością na antybiotyki
- 1.3 Zarządzanie antybiotykoterapią jest kluczową strategią stosowaną w celu przezwyciężenia antybiotykooporności
- 1.4 Najważniejsze przesłania

1.1 Nadużywanie antybiotyków prowadzi do rozwoju oporności

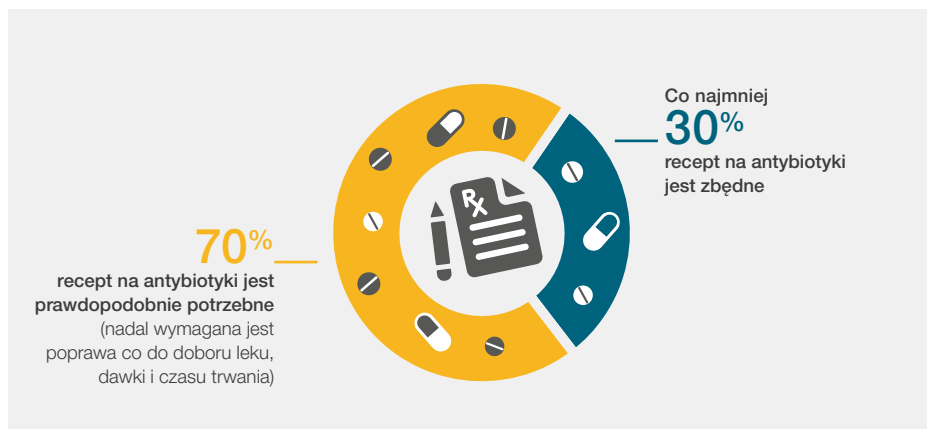
Szacuje się, że **jedna trzecia wszystkich antybiotyków przepisywanych w krajach o wysokich dochodach prawdopodobnie nie będzie potrzebna**. W przypadku pozostałych dwóch trzecich istnieją możliwości optymalizacji wyboru leku, dawki i czasu trwania do celów zmniejszenia całkowitego zużycia antybiotyków (rys. 2).

Zużycie antybiotyków rośnie na całym świecie ze względu na utrzymujące się wysokie wskaźniki ich przepisywania w krajach o wysokich dochodach, w połączeniu z ciągłym wzrostem wskaźników w krajach o średnich i niskich dochodach (rys. 3).

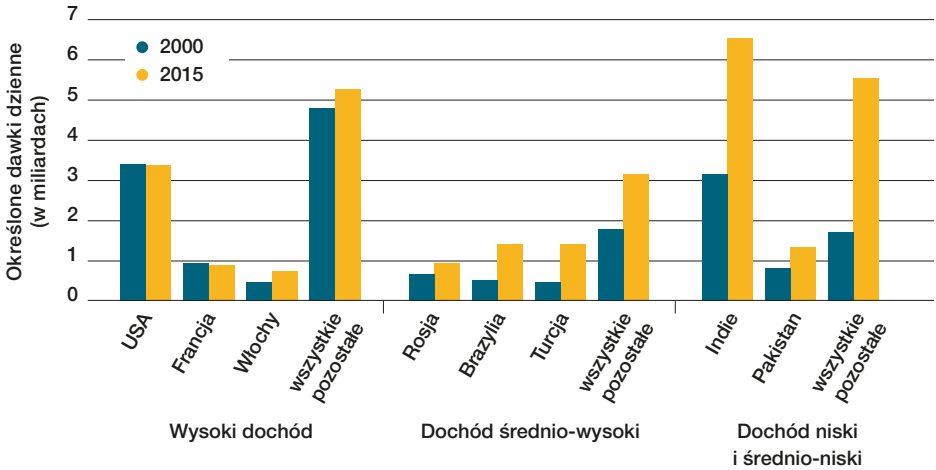
Nadużywanie i niewłaściwe stosowanie antybiotyków zarówno u ludzi, jak i u zwierząt przyspiesza naturalny proces rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe poprzez selekcję szczepów opornych.

Nieodpowiednia profilaktyka i kontrola zakażeń w szpitalach i klinikach sprzyja rozprzestrzenianiu się opornych bakterii. Doprowadziło to do **zwiększenia oporności na antybiotyki ratujące życie na całym świecie**, w istotny sposób zmniejszając możliwości leczenia. Niektóre szczepy bakteryjne stały się oporne na wiele antybiotyków pierwszego i drugiego rzutu. Te szczepy wielolekooporne (MDR) można leczyć wyłącznie antybiotykami ostatniej szansy, przy założeniu, że w ogóle można je leczyć (rys. 4).

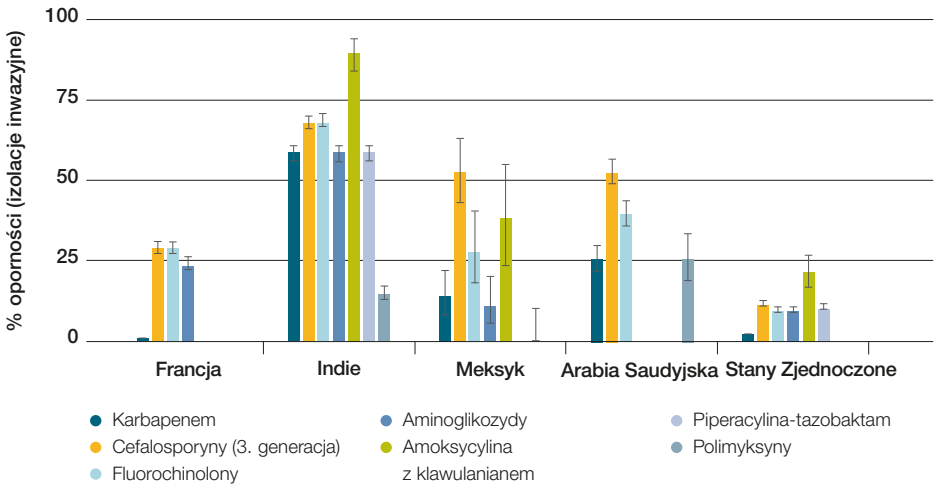
Z uwagi na to, że nowe antybiotyki wykazują jedynie ograniczoną skuteczność w zwalczaniu opornych szczepów i że brakuje nowych antybiotyków wprowadzanych do obrotu,¹¹ niezwykle ważne jest kontrolowanie wskaźników oporności na obecne antybiotyki, aby można było skutecznie zwalczać zakażenia w przyszłości.



Rys. 2. Recepty na antybiotyki w amerykańskich gabinetach lekarskich i oddziałach ratunkowych (na podstawie CDC. Stosowanie antybiotyków w Stanach Zjednoczonych, aktualizacja z 2018 r., 2019 r.)¹⁰



Rys. 3. Recepty na antybiotyki w miliardach zdefiniowanych dawek dziennych na państwo w 2000 i 2015 r. (na podstawie Klein EY et al., PNAS 2018)¹²



Rys. 4. Antybiotykooporność *Klebsiella pneumoniae* w wybranych krajach (na podstawie mapy oporności CDDEP Resistance Map: Antybiotykooporność, październik 2020 r.)¹³

1.2 Wyniki leczenia pacjentów związane z opornością na antybiotyki

Rosnąca liczba infekcji, takich jak zapalenie płuc, gruźlica, rzeżączka i salmonelloza, staje się coraz trudniejsza do leczenia, z uwagi na to, że antybiotyki stosowane w ich zwalczaniu stają się mniej skuteczne z powodu oporności. Oznacza to, że ponieważ lekarze muszą przepisywać więcej antybiotyków drugiego i trzeciego rzutu w leczeniu powszechnych infekcji, istnieje ryzyko rozwoju oporności na te stanowiące rezerwę antybiotyki. Niewłaściwa terapia prowadzi do zwiększenia śmiertelności

i zachorowalności oraz podwyższa liczbę zdarzeń niepożądanych, takich jak zakażenie *Clostridioides difficile* (rys. 5).

Oporność na antybiotyki wpływa nieproporcjonalnie na niektóre grupy ryzyka. Obciążenie zakażeniami bakteriami opornymi na antybiotyki było największe u niemowląt (w wieku <1 roku życia) oraz u osób w wieku 65 lat i starszych.¹⁵

	Unia Europejska Populacja 450 mln	Stany Zjednoczone* Populacja 300 mln	
	Bakterie oporne na antybiotyki powodują...**	Bakterie i grzyby oporne na antybiotyki powodują...**	Zakażenia związane z <i>Clostridioides difficile</i> ***
	>670 000 zakażeń	2 868 700 zakażeń	223 900 przypadków
	>33 000 zgonów	35 900 zgonów	12 800 zgonów
	>74 000 utraty DALY	5,75 miliarda USD kosztów bezpośrednich	

Rys. 5. Roczna liczba zakażeń mikroorganizmami opornymi na antybiotyki i związanych z nimi zgonów, DALY (Daily Adjusted life-years) oraz koszty społeczne w UE i USA (na podstawie CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019, oraz Cassini et al., Lancet Infectious Disease 2019)^{14,15}

* Obciążenie krajowe odzwierciedla zdeduplikowane szacunki dotyczące zakażeń i zgonów

** Minimalny szacunek roczny

*** Przypadki zakażeń *Clostridioides difficile* u pacjentów hospitalizowanych w 2017 roku

1.3 Zarządzanie antybiotykoterapią jest kluczową strategią stosowaną w celu przezwyciężenia antybiooporności

ABS to jeden z filarów, który przyczynia się do walki z antybioopornością, w tym MDR, który okazał się wysoce skuteczny. Jak wiadomo z niedawnej metaanalizy obejmującej ponad 9 milionów pacjentów programy ABS istotnie zmniejszyły częstość występowania zakażeń i kolonizacji bakteriami MDR Gram-

ujemnymi i zakażeń. *Clostridioides difficile* u pacjentów hospitalizowanych.¹⁶

Jednak ABS powinien być częścią szerszej strategii zmniejszenia oporności na antybiotyki (rys. 6).



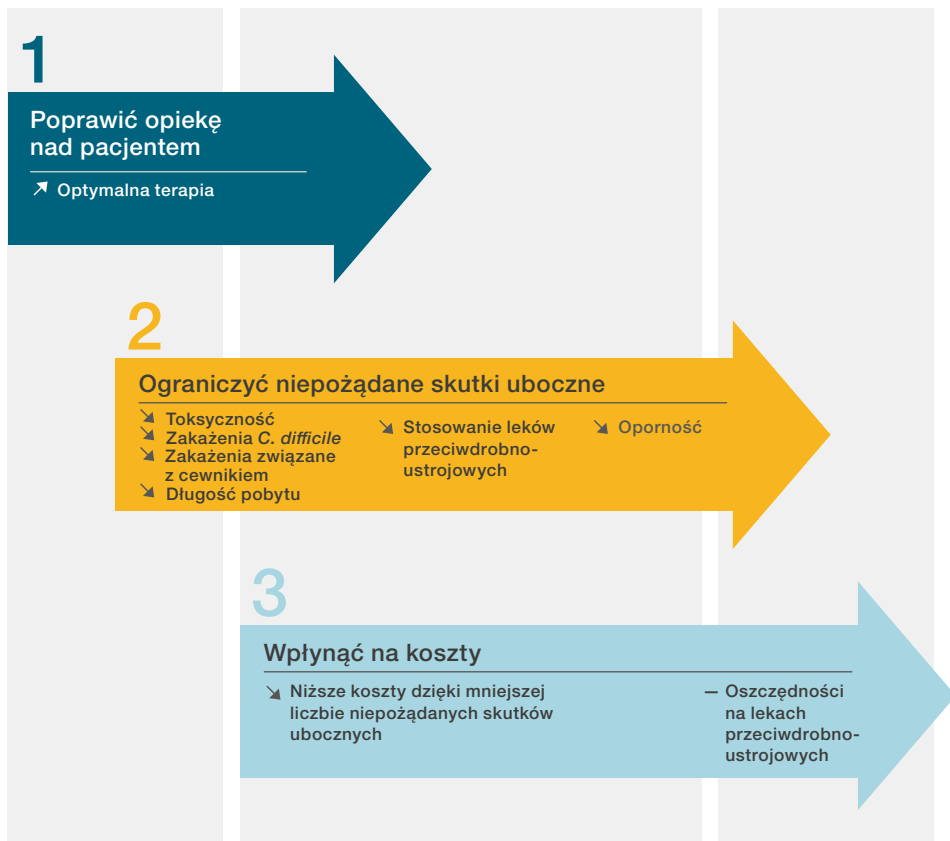
Rys. 6. Strategie potrzebne w krajowych politykach dotyczących antybiotyków (na podstawie CDDEP 2015 Stan antybiotyków na świecie 2015)⁵

1.4 Najważniejsze przesłania

Oporność na antybiotyki jest głównym globalnym zagrożeniem dla zdrowia, z uwagi na to, że leczenie coraz większej liczby zakażeń staje się coraz trudniejsze i droższe. Prowadzi to do zwiększenia śmiertelności, zachorowalności i liczby zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza w populacjach wrażliwych, takich jak niemowlęta i osoby starsze.

Zarządzanie antybiotykoterapią jest skutecznym narzędziem walki z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, aby zapewnić „właściwy antybiotyk dla właściwego pacjenta, we właściwym czasie, z odpowiednią dawką i właściwą drogą podania oraz spowodować jak najmniej szkód dla pacjenta i przyszłych pacjentów”.⁴

Skuteczny program ABS może pomóc...



Krótki okres (dni)

Pośredni okres (tygodnie/miesiące)

Długi okres (lata)

Rys. 7. Wpływ zarządzania antybiotykoterapią (na podstawie Dik et al., Expert review of Anti-infective Therapy 2016)¹⁷



Jak wdrożyć program zarządzania antybiotykoterapią w szpitalu

- 2.1 Podstawowe elementy programów zarządzania antybiotykoterapią
- 2.2 Zestaw narzędzi do zarządzania antybiotykoterapią
 - 2.2.1 Elementy zestawu narzędzi do zarządzania antybiotykoterapią
 - 2.2.2 Multidyscyplinarny zespół ABS
 - 2.2.3 Opracowanie lokalnych wytycznych
 - 2.2.4 Edukacja
 - 2.2.5 Wstępna autoryzacja i ograniczenia lub prospektywny audyt i informacja zwrotna
- 2.3 Kluczowe miary poprawy
- 2.4 Najważniejsze przesłania

2.1 Podstawowe elementy programów zarządzania antybiotykoterapią

Nie ma jednego szablonu programu zarządzania antybiotykami (ABS), który prowadzi do optymalnego przepisywania antybiotyków. Złożoność procesu podejmowania decyzji medycznych związanych ze stosowaniem antybiotyków oraz różnice w wielkości szpitali i w opiece oznaczają, że można się spodziewać różnic w programach. Jednak skuteczne programy mogą być nadal wdrażane w różnych

typach szpitali pod warunkiem trwałego zaangażowania w program. Silne wsparcie i przywództwo oraz multidyscyplinarne podejście mają kluczowe znaczenie dla osiągnięcia sukcesu. Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) wymieniło siedem podstawowych elementów, które zapewniają ramy udanego programu ABS (rys. 8).



Zaangażowanie kierownictwa szpitala

Przeznaczenie niezbędnych zasobów ludzkich, finansowych i informatycznych.



Rozliczanie z wyników

Wyznaczenie lidera lub współliderów, takich jak lekarz i farmaceuta, odpowiedzialnych za zarządzanie programem i jego wyniki.



Doświadczenie w farmaceutyce

Wyznaczenie farmaceuty, najlepiej jako współlidera programu zarządzania, aby pomóc w prowadzeniu działań wdrożeniowych mających na celu poprawę stosowania antybiotyków.



Działanie

Wdrażanie interwencji, takich jak prospektywny audyt i informacje zwrotne lub wstępna autoryzacja, aby poprawić stosowanie antybiotyków.



Monitorowanie

Monitorowanie przepisywania antybiotyków, wpływu interwencji i innych ważnych wyników, takich jak zakażenia *C. difficile* i wzorce oporności.



Sprawozdania

Regularne raportowanie informacji na temat stosowania antybiotyków i oporności skierowane do lekarzy, farmaceutów, pielęgniarek i kierownictwa szpitala.



Edukacja

Edukowanie lekarzy przepisujących leki, farmaceutów, pielęgniarek i pacjentów na temat działań niepożądanych powodowanych przez antybiotyki, oporności na antybiotyki i optymalnego przepisywania leków.

Rys. 8. Podstawowe elementy szpitalnego programu zarządzania antybiotykoterapią (na podstawie CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2019)²

2.2 Zestaw narzędzi do zarządzania antybiotykoterapią

2.2.1 Elementy zestawu narzędzi do zarządzania antybiotykoterapią

W ramach programu ABS istnieje wiele interwencji, które mogą usprawnić podejmowanie decyzji dotyczących antybiotyków (rys. 9). Przy uruchamianiu programu ABS zaleca się, aby najpierw

wdrożyć podstawowe interwencje ABS. Po pomyślnym ustanowieniu programu ABS można w razie potrzeby dodać dodatkowe strategie.

Działania podstawowe	Działania dodatkowe
Multidyscyplinarny zespół ABS ▶ strona 19	Deeskalacja terapii w oparciu o wyniki posiewu
Opracowanie wytycznych ▶ strona 21	Optymalizacja dawki
Ograniczenia w przepisywaniu recept ze wstępną autoryzacją określonych środków przeciwko zakażeniom ▶ strona 21	Zamiana podawania dożylnego (i.v.) na doustne (p.o.)
I/LUB	Edukacja ▶ strona 21
Audyt prospektywny i informacja zwrotna ▶ strona 22	Formularze zamówień na środki przeciwdrobnoustrojowe
	Cykliczne zmiany środków przeciwdrobnoustrojowych
	Skojarzona terapia przeciwdrobnoustrojowa
	IT w celu zapewnienia wsparcia decyzyjnego i ulepszonego nadzoru
	Antybiogramy na poziomie pacjenta i organizacji

Rys. 9. Ramy wdrażania programu zarządzania antybiotykoterapią (na podstawie: BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018)⁴

2.2.2 Multidyscyplinarny zespół ABS

Chociaż bardzo ważne jest, aby program ABS został wdrożony w całym szpitalu, musi istnieć główny zespół, który jest odpowiedzialny za zarządzanie programem i jego wyniki. Skład tego zespołu będzie zależał od zasobów dostępnych w danym szpitalu, z uwagi na to, że nie każda rola będzie dostępna we wszystkich szpitalach. Najlepiej, aby zespół składał się z co najmniej jednego lekarza chorób zakaźnych, mikrobiologa klinicznego i farmaceuty klinicznego (rys. 10).

Członkowie zespołu powinni mieć jasno określone role i obowiązki oraz przejść odpowiednie szkolenie i dysponować odpowiednimi zasobami, umożliwiającymi im wypełnianie swoich obowiązków. **Multidyscyplinarny zespół jest odpowiedzialny za opracowanie lokalnych wytycznych, wdrożenie podstawowych interwencji oraz edukację całego personelu szpitala.**

Na co dzień zespół ABS będzie:⁴

- **Prowadzić konsultacje** w sprawie indywidualnego postępowania z pacjentem na prośbę lekarzy
- **Dokonywać przeglądu recept** na leki do terapii przeciwdrobnoustrojowej
- **Zapewniać doradztwo w zakresie optymalizacji terapii** przeciwdrobnoustrojowej
- **Zachęcać do przejścia** od leków dożylnych (i.v.) do opcji doustnych (p.o.).
- **Kształcić** poprzez formalne sesje szkoleniowe lub edukację typu ad hoc na obchodach oddziałów

Zespół podstawowy

- **Lekarz chorób zakaźnych**
- **Mikrobiolog kliniczny**
- **Farmaceuta kliniczny**

Opcjonalni członkowie zespołu

- **Pielęgniarki**
- **Epidemiolog**
- **Specjalista ds. kontroli zakażeń**
- **Informatycy**

Rys. 10. Członkowie zespołu ABS (na podstawie BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018)⁴

2.2.3 Opracowanie lokalnych wytycznych

Opracowanie lokalnych wytycznych dotyczących leczenia to dobry sposób na to, aby program ABS zaangażował interesariuszy przepisujących leki i zachęcił ich do wypracowania konsensusu w sprawie

stosowania antybiotyków. Lokalne wytyczne zawierają instrukcje dotyczące stosowania i minimalnego czasu trwania antybiotykoterapii i powinny:

- ▶ **Przedstawić jasne zalecenia dotyczące optymalnego stosowania antybiotyków,**
które są specyficzne dla danego szpitala i oparte na wytycznych krajowych
- ▶ **Odzwierciedlać preferencje leczenia szpitalnego**
w oparciu o lokalną wrażliwość, opcje przepisywania leków i populację pacjentów
- ▶ **Zoptymalizować wybór i czas trwania antybiotykoterapii dla typowych wskazań,**
takich jak CAP, UTI, IAI, zakażenie skóry i tkanek miękkich oraz profilaktyka chirurgiczna
- ▶ **Uwzględnić podejścia diagnostyczne (jeśli to możliwe)**
np. kiedy wysłać próbki diagnostyczne i jakie badania wykonać, w tym wskazania do szybkiej diagnostyki i badań niemikrobiologicznych (np. obrazowanie, prokalcytonina)

Rys. 11. Lokalne wytyczne (na podstawie: CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019)²

CAP Pozaszpitalne zapalenie płuc **UTI** Zakażenie dróg moczowych
IAI Zakażenie wewnątrzbrzuszne

2.2.4 Edukacja

W ramach skutecznego programu ABS należy edukować opinię publiczną, pacjentów oraz personel medyczny w zakresie antybiotykooporności, potencjalnych działań niepożądanych antybiotyków oraz

ich optymalnego przepisywania. Ponadto cały personel medyczny powinien zostać przeszkolony, aby wykazać się kompetencjami w następujących kwestiach:

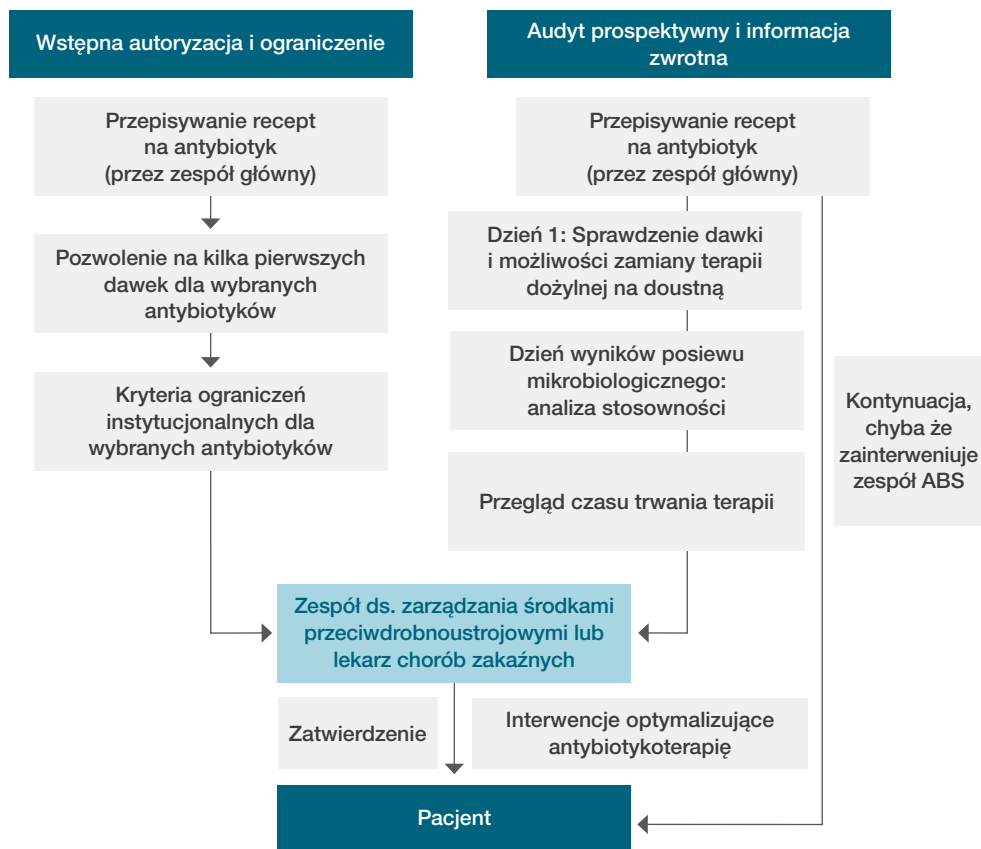
- ▶ **Zapobieganie zakażeniom i ich kontrola**
- ▶ **Środki przeciwdrobnoustrojowe i oporność na nie**
- ▶ **Przepisywanie leków przeciwdrobnoustrojowych i zarządzanie antybiotykoterapią**
- ▶ **Monitorowanie i nauka: ciągły rozwój zawodowy w zakresie przepisywania antybiotykoterapii i zarządzania nią**

Rys. 12. Edukacja w ramach programu ABS dla personelu medycznego (na podstawie Public Health England, Antimicrobial prescribing and stewardship competencies, dostęp online, październik 2013 r.)¹⁸

2.2.5 Wstępna autoryzacja i ograniczenia lub prospektywny audyt i informacja zwrotna

Dwie najsukuteczniejsze strategie ABS to wstępna autoryzacja dotycząca środków przeciwdrobnoustrojowych podlegających ograniczeniom oraz prospektywny audyt i informacja zwrotna (rys. 13 i 14). Zaleca się, aby organizacje zdecydowały się na wdrożenie jednej lub kombinacji obu strategii, w zależności od warunków szpitalnych.

Podstawową zaletą prospektywnego audytu i otrzymywania informacji zwrotnej jest to, że lekarze nie tracą autonomii w zakresie przepisywania leków ze względu na dobrowolny charakter strategii, jednak może to być bardzo pracochłonne i kosztowne. Przykład algorytmu prospektywnego audytu i informacji zwrotnej przedstawiono na rys. 15.



Rys. 13. Dwie najsukuteczniejsze strategie zarządzania antybiotykoterapią: wstępna autoryzacja i ograniczenia vs. prospektywny audyt i informacja zwrotna (na podstawie Chung GW et al., Virulence 2013)¹⁹

Wykaz interwencji uznawanych za element zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi



Ograniczenia w wystawianiu recept

Antybiotyki mogą być przepisywane wyłącznie:

- W przypadku niektórych zatwierdzonych wskazań klinicznych
- Przez niektórych lekarzy (tzn. specjalistów od chorób zakaźnych)

Środowisko opieki zdrowotnej: Pacjent szpitalny/ambulatoryjny



Wstępna autoryzacja leku

Zezwolenie (od członka zespołu ABS lub specjalisty chorób zakaźnych) wymagane do zatwierdzenia pozwolenia na użycie niektórych antybiotyków. Często wdrażane wraz z ograniczeniami związanymi z przepisywaniem recept.

Środowisko opieki zdrowotnej: pacjent szpitalny/ambulatoryjny



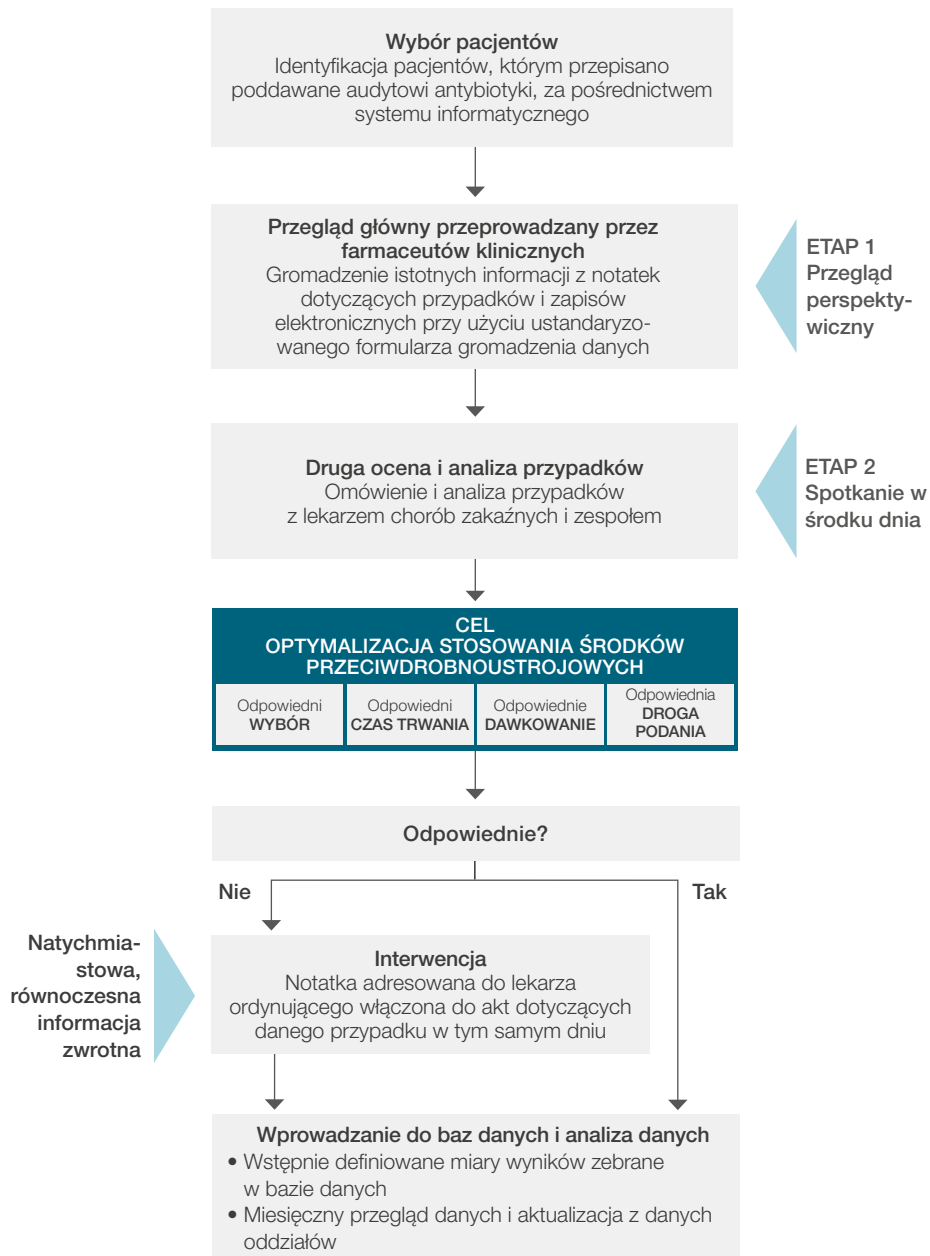
Audyt prospektywny i informacja zwrotna

Przegląd przypadku przez przeszkolonego członka zespołu ABS i informacje zwrotne dotyczące zaleceń, jeśli poddawane ocenie antybiotyki zostaną uznane za przepisane w sposób niewłaściwy. Pracochłonne

Środowisko opieki zdrowotnej: pacjent szpitalny

Rys. 14. Opis interwencji uważanych za część zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi (na podstawie Chung GW et al., Virulence 2013)¹⁹

Audyt-interwencja-bieżąca informacja zwrotna



Rys. 15. Przykład prospektywnego algorytmu audytu i informacji zwrotnej (na podstawie Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019)²⁰

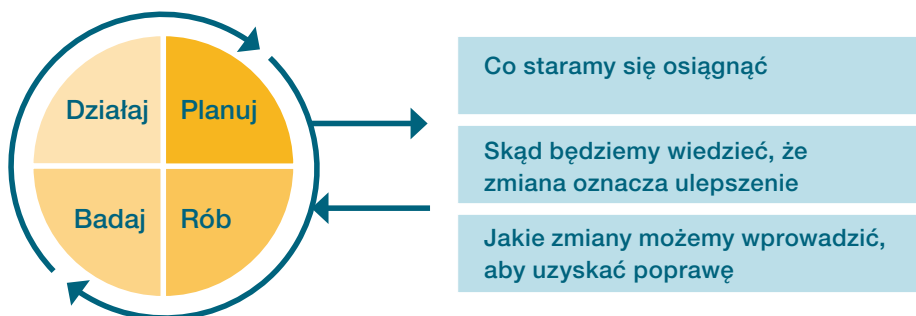
2.3 Kluczowe miary poprawy

Ważna jest ocena wpływu interwencji zarządczej na praktykę kliniczną i wyniki. Zespół ABS musi wyznaczyć jasno określone założenia i cele dla wybranych przez siebie obszarów doskonalenia

oraz ustalić jasny plan działania, w jaki sposób cele te zostaną osiągnięte. Dopiero mierząc wskaźniki poprawy, zespół ABS uzyska dane o tym, czy wdrożone działania były skuteczne.

- ▶ **Miary dotyczące stosowania antybiotyków:** monitorowanie i porównywanie stosowania antybiotyków za pomocą standaryzowanych danych wyjściowych, np. dni terapii (DOT), standaryzowanego współczynnika podawania antybiotyków (SAAR) lub określonych dawek dziennych (DDD)
- ▶ **Miary wyniku leczenia** takie jak zakażenia *C. difficile*, oporność na antybiotyki lub skutki finansowe
- ▶ **Miary procesu**, jak typ śledzenia danych i akceptacja zalecanych interwencji, monitorowanie przestrzegania wytycznych dla danej placówki lub proporcji terapii dożylnych (i.v.) do doustnej (p.o.), (stosunek i.v./p.o.)

Rys. 16. Śledzenie kluczowych miar poprawy (na podstawie: CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019)²



Rys. 17. Korzystanie z planu „planuj, rób, badaj, działaj” do celów skutecznego wdrożenia (na podstawie <https://improvement.nhs.uk/documents/2142/plan-do-study-act.pdf>)²¹

2.4 Najważniejsze informacje

Program ABS można z powodzeniem wdrożyć w każdym szpitalu, o ile dostępny jest **wyznaczony multidyscyplinarny zespół podstawowy**, wspierany przez kierownictwo szpitala, z dedykowanymi zasobami ludzkimi, finansowymi i informatycznymi.

Główne zadania multidyscyplinarnego zespołu obejmują opracowanie lokalnych wytycznych, wdrożenie metody przepisywania środków przeciwdrobnoustrojowych, np. wstępnej autoryzacji środków przeciwdrobnoustrojowych podlegających ograniczeniom i/lub prospektywnego audytu i informacji zwrotnych, a także edukowanie całego personelu szpitala.

Wpływ interwencji ABS na praktykę kliniczną powinien wykazywać korzyści dla pacjentów (rys. 18).



Rys. 18. Najważniejsze wskazówki dotyczące udanego wdrożenia programu ABS (na podstawie: BSAC. Antibiotic stewardship from principles to practice – eBook 2018)⁴

PCT



Znaczenie prokalcytoniny jako elementu zarządzania antybiotykoterapią

- 3.1 Diagnostyka jest integralną częścią programu ABS
- 3.2 Algorytm konsensusu do stosowania B·R·A·H·M·S PCT
- 3.3 Przykład pomyślnego wdrożenia PCT w ramach programu ABS w USA
- 3.4 Przykład pomyślnego wdrożenia PCT w ramach programu ABS w Singapurze
- 3.5 Przykład pomyślnego wdrożenia PCT w ramach programu ABS w Grecji
- 3.6 Dalsze wskazania w wybranych wskazaniach
- 3.7 Najważniejsze informacje

3.1 Diagnostyka jest integralną częścią programu ABS

Diagnostyka jest integralną i istotną częścią programu ABS. Posiewy krwi i diagnostyka molekularna dostarczają informacji o tym, czy i jaki rodzaj patogenu jest obecny, co

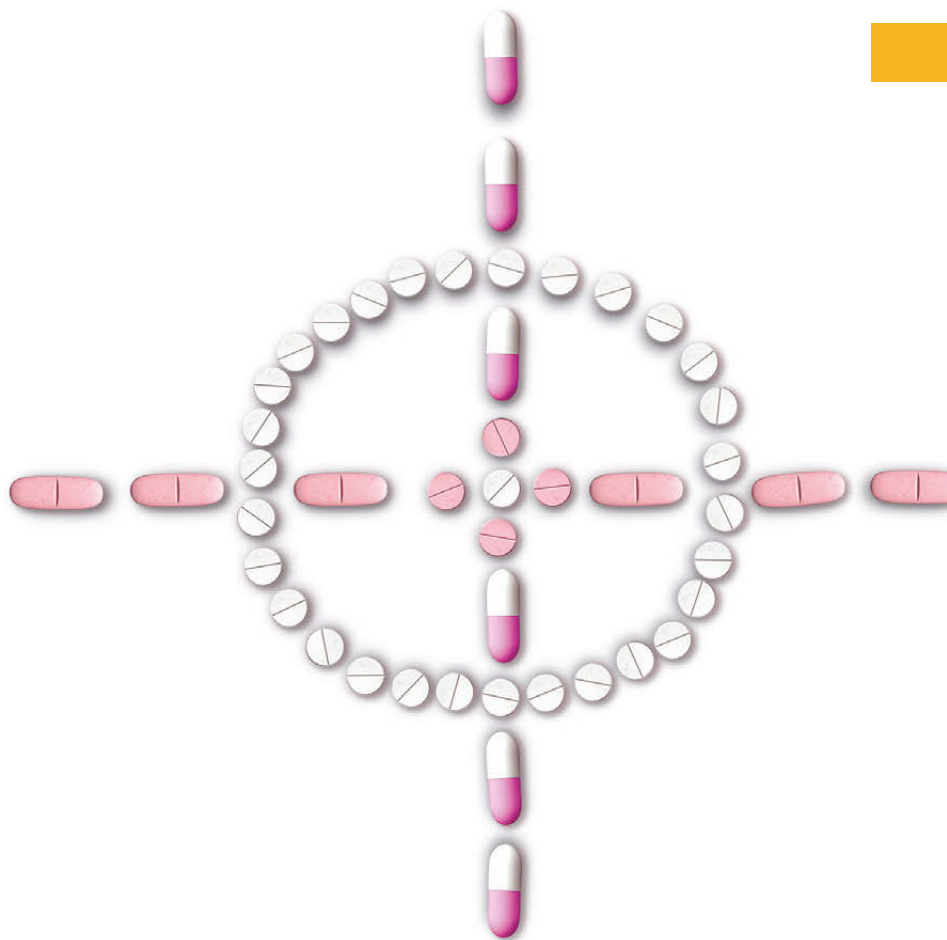
może stanowić wskazówkę przy określeniu odpowiedniej recepty na antybiotyki. Ponadto biomarkery krwi mogą dostarczyć informacji o tym, jak gospodarz reaguje na zakażenie.

„Diagnostyka podstawowa: diagnostyka, która zaspokaja priorytetowe potrzeby zdrowotne populacji i jest wybierana z należyтым uwzględnieniem częstości występowania choroby i znaczenia dla zdrowia publicznego, dowodów skuteczności i dokładności oraz porównawczej opłacalności.”²²

Prokalcytonina (PCT) jest szybko reagującym biomarkerem, który wskazuje specyficzną odpowiedź gospodarza na zakażenie bakteryjne. PCT dostarcza informacji o prawdopodobieństwie wystąpienia klinicznie istotnego zakażenia bakteryjnego oraz ryzyku progresji do posocznicy i wstrząsu septycznego oraz pomaga w podejmowaniu decyzji dotyczących antybiotykoterapii. WHO w swoim wzorcowym wykazie niezbędnej diagnostyki in vitro (EDL3) uznała rolę PCT dla ośrodków opieki trzeciego stopnia i wyższych „w decydowaniu o antybiotykoterapii lub jej przerwaniu w przypadku posocznicy i zakażeń dolnych

dróg oddechowych”.⁶ **PCT jest jedynym biomarkerem w EDL, który jest uznawany za pomocny w podejmowaniu decyzji o antybiotykoterapii.**

Losowe kontrolowane badania interwencyjne wykazały, że włączenie PCT do procesu podejmowania decyzji klinicznych jest korzystne dla pacjentów z zakażeniami dróg oddechowych i posocznicą, ponieważ istotnie zmniejsza ekspozycję na antybiotyki, liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniem i śmiertelność.^{23,24,25}



Prokalcytonina jest obecnie wymieniana na wzorcowej liście WHO niezbędnej diagnostyki in vitro jako pomoc w podejmowaniu decyzji o antybiotykoterapii lub jej przerwaniu.⁶

3.2 Algorytm konsensusu do stosowania B·R·A·H·M·S PCT

Prokalcytoninę można bezpiecznie stosować do rozpoczęcia antybiotykoterapii i monitorowania skuteczności antybiotykoterapii, wraz z informacjami uzyskanymi z wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego i oceny mikrobiologicznej. Algorytm wykorzystujący Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™ do bezpiecznego i skutecznego ograniczenia stosowania antybiotyków został opracowany dla pacjentów z chorobami o nasileniu łagodnym (rys. 19a), umiarkowanym (rys. 19b) i ciężkim (rys. 19c), na podstawie dowodów klinicznych i doświadczenia praktycznego.²⁶

Należy zachować ostrożność u pacjentów z obniżoną odpornością (w tym z HIV), mukowiscydozą, zapaleniem trzustki, urazami, w przypadku ciąży i takich, u których dokonuje się transfuzji dużych objętości. Opieka wspomaganą B·R·A·H·M·S PCT nie powinna być stosowana u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami (np. ropień, zapalenie kości i szpiku, zapalenie wsierdza). W odniesieniu do bakteriemii *S. aureus* i kandydemii, czasu trwania leczenia nie należy skracać poniżej minimalnego czasu trwania zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. Należy zapoznać się z instrukcją użycia testów diagnostycznych in vitro w celu prawidłowego zastosowania i interpretacji wyników w określonych wskazaniach.



Pacjent z chorobą o nasileniu łagodnym poza OIOM

Definiowanie przez konfigurację określonych wyników, np. qSOFA, MEDS, NEWS

Wstępna ocena kliniczna (w tym mikrobiologiczna)

Zakażenie bakteryjne niepewne

Zakażenie bakteryjne wysoce prawdopodobne

Wynik PCT [$\mu\text{g/L}$]

<0,25

$\geq 0,25$

<0,25

$\geq 0,25$

Prawdopodobieństwo zakażenia bakteryjnego na podstawie poziomu PCT?

Niskie prawdopodobieństwo

Wysokie prawdopodobieństwo

Niskie prawdopodobieństwo

Wysokie prawdopodobieństwo

Ogólna interpretacja

Zakażenie bakteryjne mało prawdopodobne

Zakażenie bakteryjne prawdopodobne

Zakażenie bakteryjne możliwe

Zakażenie bakteryjne wysoce prawdopodobne

Zarządzanie antybiotykoterapią

Wstrzymać ABx, rozważyć inne testy diagnostyczne w celu ustalenia rozpoznania

Stosować ABx w oparciu o ocenę kliniczną

Stosować ABx empiryczną w oparciu o ocenę kliniczną, rozważyć inne badania diagnostyczne

Stosować ABx w oparciu o ocenę kliniczną

Zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów

Rozważyć 2. test PCT w ciągu 6–24 godzin przed wypisem pacjenta

Stosować PCT co 24–48 godz. do celów monitorowania i odstawienia antybiotykoterapii, jeśli PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ lub przy spadku o 80%

Rozważyć 2. test PCT w ciągu 24 godz. do celów zatrzymania ABx, jeśli PCT nadal <0,25 $\mu\text{g/L}$

Stosować PCT co 24–48 godz. do celów monitorowania i odstawienia antybiotykoterapii, jeśli PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ lub przy spadku o 80%

Rys. 19a. Algorytm B-R-A-H-M-S PCT do rozpoczynania i odstawiania antybiotykoterapii u pacjentów z chorobą o nasileniu łagodnym choroba poza OIOM (na podstawie Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

ABx Antybiotyki

Pacjent z chorobą o nasileniu umiarkowanym poza OIOM

Definiowanie przez konfigurację określonych wyników, np. qSOFA, MEDS, NEWS

Wstępna ocena kliniczna (w tym mikrobiologiczna)

Zakażenie bakteryjne niepewne

Zakażenie bakteryjne wysoce prawdopodobne

Wynik PCT [$\mu\text{g/L}$]

<0,25

$\geq 0,25$

<0,25

$\geq 0,25$

Prawdopodobieństwo zakażenia bakteryjnego na podstawie poziomu PCT?

Niskie prawdopodobieństwo

Wysokie prawdopodobieństwo

Niskie prawdopodobieństwo

Wysokie prawdopodobieństwo

Ogólna interpretacja

Zakażenie bakteryjne mało prawdopodobne

Zakażenie bakteryjne prawdopodobne

Zakażenie bakteryjne możliwe

Zakażenie bakteryjne wysoce prawdopodobne

Zarządzanie antybiotykoterapią

Stosować ABx empiryczną w oparciu o ocenę kliniczną, rozważyć inne badania diagnostyczne

Stosować ABx w oparciu o ocenę kliniczną

Stosować ABx empiryczną w oparciu o ocenę kliniczną, rozważyć inne badania diagnostyczne

Stosować ABx w oparciu o ocenę kliniczną

Zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów

Stosować powtórzony test PCT w ciągu 6–24 godzin, aby wcześniej przerwać antybiotykoterapię, jeśli PCT nadal < 0,25 $\mu\text{g/L}$

Stosować PCT co 24–48 godz. do celów monitorowania i odstawienia antybiotykoterapii, jeśli PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ lub przy spadku o 80%

Rozważyć 2. test PCT w ciągu 24 godz. do celów zatrzymania ABx, jeśli PCT nadal <0,25 $\mu\text{g/L}$

Stosować PCT co 24–48 godz. do celów monitorowania i odstawienia antybiotykoterapii, jeśli PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ lub przy spadku o 80%

Rys. 19b. Algorytm B·R·A·H·M·S PCT do rozpoczynania i odstawiania antybiotykoterapii u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym poza OIOM (na podstawie Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

ABx Antybiotyki

Pacjent z chorobą o nasileniu ciężkim przyjętych na OIOM

Definiowanie przez konfigurację określonych wyników, np. qSOFA, MEDS, NEWS

Wstępna ocena kliniczna (w tym mikrobiologiczna)

Zakażenie bakteryjne niepewne

Zakażenie bakteryjne wysoce prawdopodobne

Wynik PCT [$\mu\text{g/L}$]

<0,5

$\geq 0,5$

<0,5

$\geq 0,5$

Prawdopodobieństwo zakażenia bakteryjnego na podstawie poziomu PCT?

Niskie prawdopodobieństwo

Wysokie prawdopodobieństwo

Niskie prawdopodobieństwo

Wysokie prawdopodobieństwo

Ogólna interpretacja

Zakażenie bakteryjne mało prawdopodobne

Zakażenie bakteryjne prawdopodobne

Zakażenie bakteryjne możliwe

Zakażenie bakteryjne wysoce prawdopodobne

Zarządzanie antybiotykoterapią

Stosować ABx empiryczną w oparciu o ocenę kliniczną, rozważyć inne badania diagnostyczne

Stosować ABx w oparciu o ocenę kliniczną

Stosować ABx empiryczną w oparciu o ocenę kliniczną, rozważyć inne badania diagnostyczne

Stosować ABx w oparciu o ocenę kliniczną

Zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów

Stosować PCT co 24–48 godz. do celów monitorowania i odstawienia antybiotykoterapii, jeśli PCT nadal <0,5 $\mu\text{g/L}$

Stosować PCT co 24–48 godz. do celów monitorowania i odstawienia antybiotykoterapii, jeśli PCT <0,5 $\mu\text{g/L}$ lub przy spadku o 80%

Rozważyć 2. test PCT w ciągu 24 godz. do celów zatrzymania ABx, jeśli PCT nadal <0,5 $\mu\text{g/L}$

Stosować PCT co 24–48 godz. do celów monitorowania i odstawienia antybiotykoterapii, jeśli PCT <0,5 $\mu\text{g/L}$ lub przy spadku o 80%

Rys. 19c. Algorytm B-R-A-H-M-S PCT do rozpoczynania i odstawiania antybiotykoterapii u pacjentów z chorobą o nasileniu ciężkim, przyjętych na OIOM (na podstawie Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

ABx Antybiotyki

3.3 Przykład pomyślnego wdrożenia PCT w ramach programu ABS w USA

W Five Rivers Medical Center, szpitalu lokalnym w Arkansas przeprowadzono jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe przed i po, w celu oceny wpływu dodania PCT do istniejących praktyk w ramach ABS.²⁷ Dane z czterech lat zostały zebrane przed i po wdrożeniu PCT i porównano je u pacjentów

w stanie krytycznym i leczonych na oddziałach intensywnej opieki, w każdym wieku.

Po wdrożeniu, przy przyjęciu u pacjentów z podejrzeniem zakażenia bakteryjnego uzyskiwano wyjściowy poziom PCT i codziennie powtarzano seryjne pomiary PCT w celu oceny skuteczności terapii.

„Celem jest zapewnienie wiodących procesów myślowych w zarządzaniu pacjentami i wykorzystanie technologii w celu zwiększenia zdolności lekarzy do uzyskania najlepszych opcji dotyczących stanu klinicznego swoich pacjentów, wspomaganie procesu podejmowania decyzji i poprawy wyników dzięki lepszej opiece klinicznej.”



Mike Broyles, PharmD

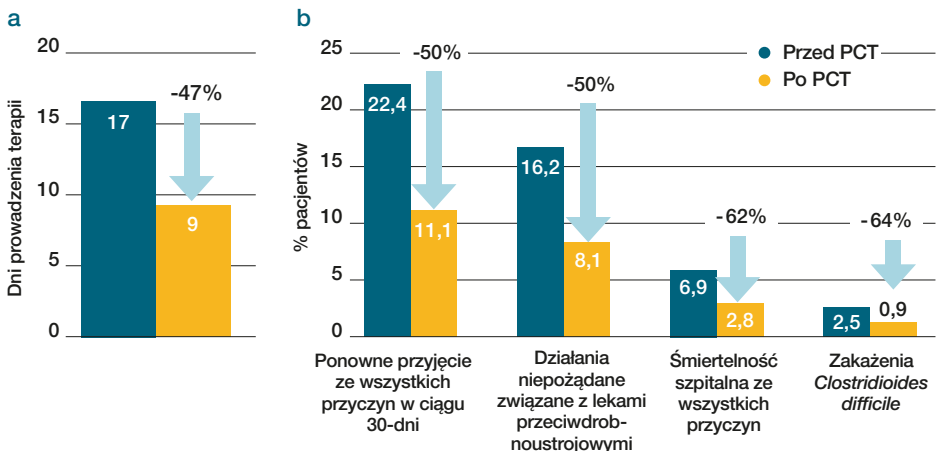
Dyrektor ds. farmacji w Five River Medical Center w Pocahontas, Arkansas (USA)

Dr Broyles ma ponad 30-letnie doświadczenie jako dyrektor apteki szpitalnej i laboratorium, w zapewnianiu pacjentom aktualnych koncepcji klinicznego stosowania leków, ze szczególnym uwzględnieniem zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi.

Był konsultantem dla ponad 25 z 40 największych zintegrowanych sieci opieki zdrowotnej w USA. Zasiadał w radach doradczych i regularnie przemawia do przedstawicieli przemysłu, obsługując szpitale o wielkości od 35 do 1200 łóżek. Ostatnio uczestniczył w pracach dotyczących globalnego konsensusu ekspertów w sprawie antybiotykoterapii wspomaganiej PCT w szpitalach i przedstawił je FDA w najnowszym zatwierdzeniu wniosku o zastosowanie PCT w posocznicy i LRTI.

Dodanie PCT do istniejącej praktyki zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi w Five Rivers Medical Center przyczyniło się do istotnego zmniejszenia mediany dni antybiotykoterapii, ponownej hospitalizacji z dowolnej przyczyny, zdarzeń niepożądanych związanych z lekami przeciwdrobnoustrojowymi, śmiertelności szpitalnej z dowolnej przyczyny i zakażeń *C. difficile* (Rys. 20).

Ponadto wdrożenie protokołu PCT istotnie obniżyło koszty przypadające na pacjenta z posocznicią i zakażeniami dolnych dróg oddechowych (LRTI) (Rys. 21).



Rys. 20. (a) Mediana dni terapii cztery lata przed wdrożeniem PCT (przed PCT, 985 pacjentów) i cztery lata po wdrożeniu PCT (po PCT, 1167 pacjentów). (b) Odsetek pacjentów cierpiących na powikłania przed PCT i po PCT (na podstawie Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

	Przed PCT	Po PCT	Różnica między po a przed
Koszt na pacjenta z posocznicią	52 055 USD	26 433 USD	25 611 USD
Koszt na pacjenta z LRTI	15 738 USD	12 109 USD	3 629 USD

Rys. 21. Koszty szpitalne w przeliczeniu na pacjenta w ciągu czterech lat poprzedzających wdrożenie PCT (przed PCT) i czterech lat po wdrożeniu PCT (po PCT) (na podstawie Voermans AM et al., OMICS 2019)²⁸ Ujemna wartość różnicy wskazuje na oszczędności w fazie po szczycie.

Aby jak najlepiej wykorzystać algorytm wspomaganie PCT, należy wziąć pod uwagę następujące kwestie w celu zintegrowania PCT z organizacją pracy w szpitalu:

- ▶ Powinny istnieć jasne protokoły rozpoczęcia, zmiany i zakończenia antybiotykoterapii, zatwierdzone przez personel medyczny i aptekę
- ▶ Protokół PCT należy umieścić na początku przyjęcia przypadków, które wymagały lub mogą wymagać stosowania antybiotyków
- ▶ W przypadku podejrzenia zakażenia, PCT powinno być domyślnym badaniem priorytetowym w zestawie badań przy przyjęciu pacjenta.
- ▶ Program ABS ze wspomaganie przez PCT rozpoczyna się od zestawów zamówień przy przyjęciach na oddział ratunkowy (gdzie trafia większość przyjęć) i jest kontynuowany przy wszystkich przyjęciach do szpitala korzystających z zestawów zamówień systemu elektronicznej dokumentacji medycznej
- ▶ Apteka dokonuje przeglądu wszystkich zastosowań antybiotyków lub potencjalnych rozpoznań pod kątem właściwego stosowania antybiotyków
- ▶ Protokół PCT może zostać zlecony i przestrzegany przez farmaceutę, jeśli zostanie pominięty lub nie zostanie sprawdzony przez lekarza lub w przypadku mniej powszechnego rozpoznania, które nie było uwzględnione w zestawach zamówień

Rys. 22. Rozważania przed włączeniem PCT do programu ABS (na podstawie Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

3.4 Przykład pomyślnego wdrożenia PCT w ramach programu ABS w Singapurze

Szpital ogólny w Singapurze prowadzi multidyscyplinarny program ABS od 2006 roku. Sukces tego programu wynikał głównie ze wsparcia otrzymanego od administracji szpitala, rządu i zespołów klinicznych uczestniczących w nim oddziałów. Pomyślne wdrożenie programu ABS opierało się na wspólnym zaangażowaniu interesariuszy, na poziomach od góry do dołu i od dołu do góry.

Przekazywanie na czas prospektywnych informacji zwrotnych oraz regularna i częsta współpraca z oddziałami klinicznymi w sprawie dalszych ulepszeń była bardzo ważna w kontekście wdrażania. PCT wprowadzono w 2008 roku jako część programu ABS. W połączeniu z oceną kliniczną jest ona używana jako obiektywny marker do podejmowania decyzji o bezpiecznym odstawieniu antybiotyków.



Andrea Kwa, PharmD

Farmaceuta kliniczny w szpitalu ogólnym w Singapurze oraz profesor nadzwyczajny na uniwersytecie Duke-National University of Singapore, Program Emerging Infectious Diseases, Singapur.

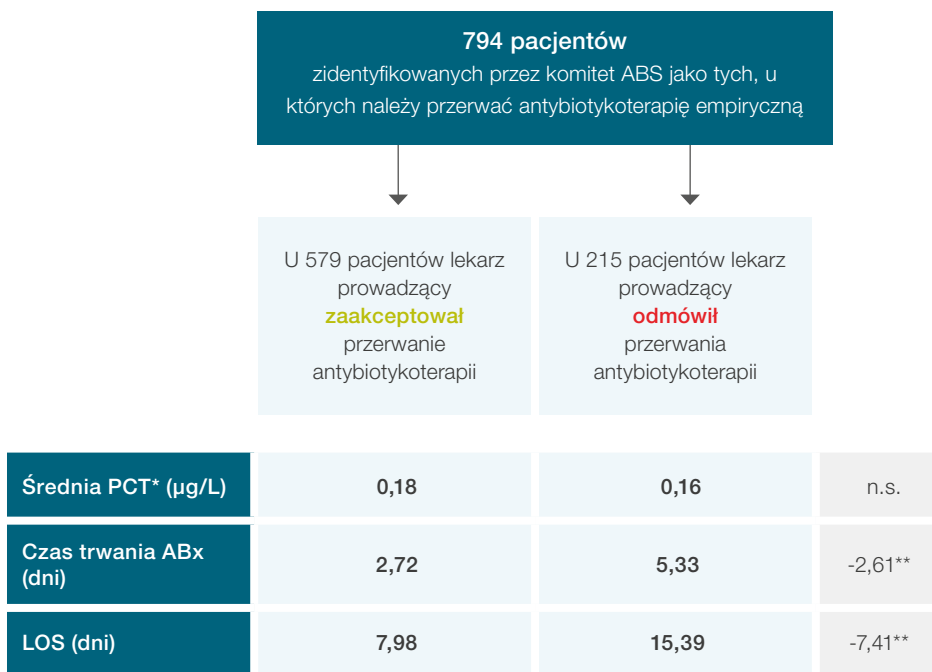
Pani Dr Kwa specjalizuje się w medycynie intensywnej terapii i chorobach zakaźnych. Jej wielką pasją są badania nad opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe (in vitro i in vivo) oraz dotyczące usług zdrowotnych w kontekście zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Do tej pory była autorką ponad 90 recenzowanych publikacji i przedstawiła ponad 150 prezentacji.

Jako niezwykle ceniona recenzentka wsparła wiele czasopism naukowych, w tym Clinical Infectious Disease oraz Clinical Microbiology & Infections.

„Sukces każdego programu ABS polega na tym, że musi on ostatecznie wywierać stały, pozytywny wpływ na opiekę nad pacjentem w zakresie bezpieczeństwa.”

Znaczenie wdrożenia PCT w programie ABS było istotne. Jak pokazano na rys. 23 poniżej, kiedy lekarze zaakceptowali zalecenia programu ABS wspomaganego przez PCT i ocenę kliniczną, doprowadziło to do istotnego zmniejszenia ekspozycji na antybiotyki i skrócenia pobytu w szpitalu, bez negatywnego wpływu na wyniki pacjentów mierzone na

podstawie 14-dniowej oceny śmiertelności ze wszystkich przyczyn i 14-dniowej ponownej hospitalizacji z powodu zakażenia.²⁰ Algorytm zastosowany do kontroli równoczesnej informacji zwrotnej ze szpitala ogólnego w Singapurze pokazano na rys. 15.



Rys. 23. Analiza wyników dla pacjentów, u których komitet ABS zalecił przerwanie antybiotykoterapii empirycznej w ciągu 24 godzin od przepisania leku na podstawie protokołu ABS obejmującego PCT (na podstawie Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019)²⁰

* PCT była dostępna dla >70% pacjentów

** $p < 0,01$ zaakceptowania vs. odrzucenia interwencji

ABS Zarządzanie antybiotykoterapią **ABx** Antybiotyk **LOS** Długość pobytu w szpitalu
n.s. Brak istotności

3.5 Przykład pomyślnego wdrożenia PCT w ramach programu ABS w Grecji

Długotrwałe stosowanie antybiotyków może zwiększać ryzyko zakażeń wywołanych przez *Clostridioides difficile* (CDI) i drobnoustroje wielolekooporne (MDRO) u pacjentów w stanie krytycznym, co może prowadzić do niepożądanych wyników klinicznych.

Wieloośrodkowe badanie PROGRESS²⁵ przeprowadzone w Grecji wykazało, że stosowanie PCT we wspomaganie decyzji o wczesnym przerwaniu antybiotykoterapii u pacjentów z posocznicą skróciło czas trwania

antybiotykoterapii w porównaniu z opieką standardową. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami, takimi jak CDI, MDRO lub powiązanych z nimi zgonów, została obniżona w grupie PCT, podczas gdy przeżycie 28-dniowe uległo istotnej poprawie. Wskazuje to, że wspomaganie przez PCT podejmowanie decyzji w posocznicy jest bezpieczne i zapewnia długoterminowe korzyści z potencjalnie znacznym wpływem na zdrowie publiczne.

Korzyści z podejmowania decyzji wspomaganych przez PCT „mogą mieć znaczny wpływ na zdrowie publiczne, szczególnie w krajach o wysokim zużyciu środków przeciwdrobnoustrojowych”.²⁵



Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

Profesor Chrób Wewnętrznych na Narodowym i Kapodistriańskim Uniwersytecie w Atenach, akademii medycznej; Kierownik Oddziału Immunologii Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego ATTIKON

Zainteresowania badawcze prof. Giamarellos-Bourboulisa obejmują patogenезę posocznicy ze szczególnym uwzględnieniem porażenia immunologicznego, odporności wrodzonej i aktywności in vitro, a także farmakokinetykę środków przeciwdrobnoustrojowych i ich interakcje z gatunkami wykazującymi oporność wielolekową.

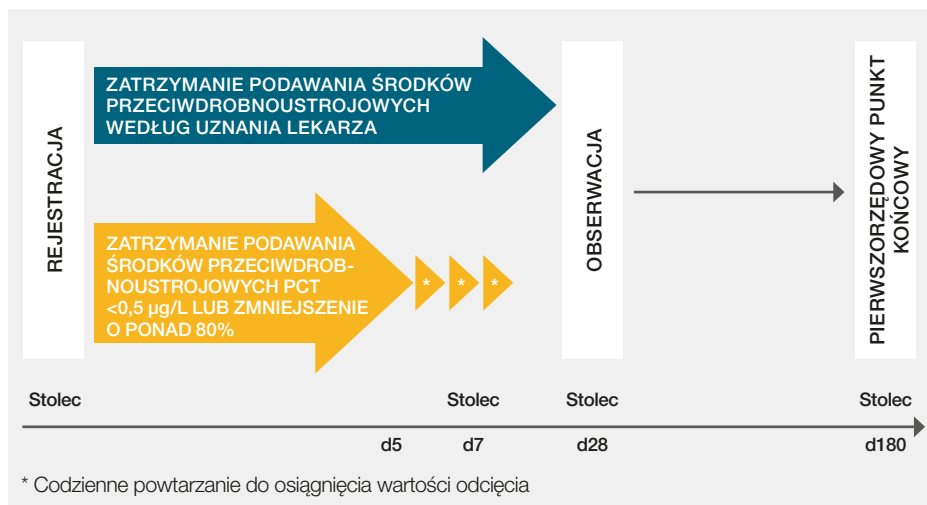
Jest profesorem goszczącym w Centrum Kontroli i Opieki nad Posocznicą Szpitala Uniwersyteckiego w Jenie w Niemczech oraz prezesem European Shock Society i przewodniczącym European Sepsis Alliance. Opublikował 400 recenzowanych artykułów, mających ponad 17 000 cytowań.

Zastosowanie algorytmu PCT w protokole badania (rys. 24) doprowadziło do skrócenia mediany czasu antybiotykoterapii o około 50%, niezależnie od przyczyny zakażenia (rys. 25).

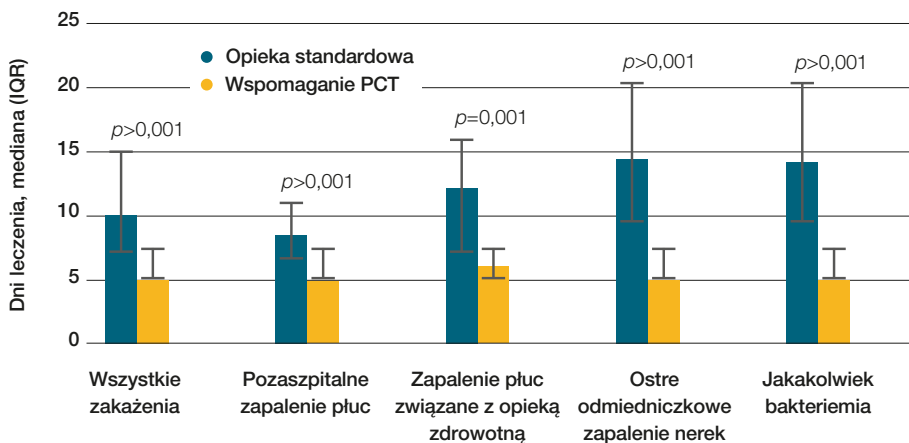
Doprowadziło to do zmniejszenia liczby działań niepożądanych związanych z zakażeniami (15,3% vs. 7,2%, $p:0,045$) oraz zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 28-dniowej (28,2% vs. 15,2%, $p:0,02$), obu o prawie 50%. Wykazano, że w grupie, w której stosowano wspomaganie PCT iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych

z zakażeniem jest niezależny od kolonizacji kału, ale nie w grupie, w której stosowano opiekę standardową. Wskazuje to, że pomimo początkowej kolonizacji, po ekspozycji na środki przeciwdrobnoustrojowe w grupie, w której stosowano wspomaganie PCT, wczesne przerwanie leczenia nie spowodowało rozwoju zakażenia klinicznego. Zwiększoną częstość zakażeń MDRO i *Clostridioides difficile* w grupie opieki standardowej można wytłumaczyć wpływem długotrwałej ekspozycji na antybiotyki mikroflory jelitowej.

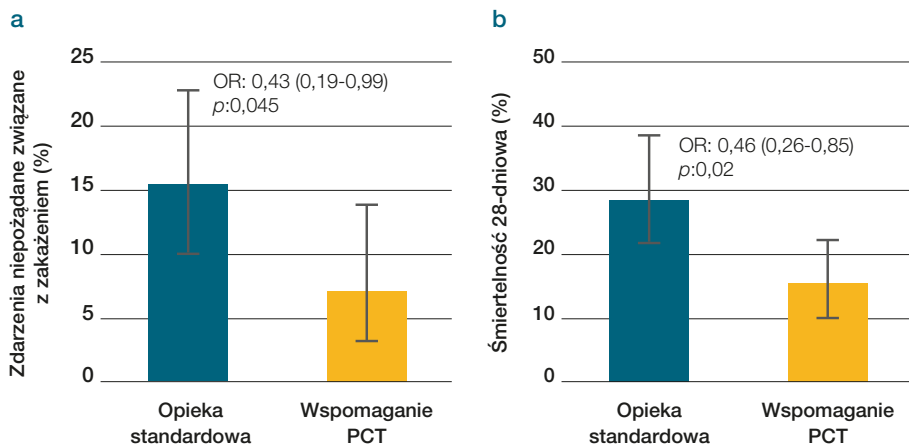
Projekt badania



Rys. 24. Projekt badania PROGRESS (na podstawie Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵



Rys. 25. Mediana długości antybiotykoterapii u 266 pacjentów (na podstawie Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵



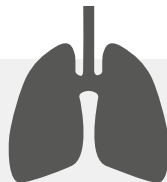
Rys. 26. (a) pierwszorzędowy punkt końcowy badania, zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem po sześciu miesiącach (złożony punkt końcowy składający się z częstości występowania nowego CDI, częstości występowania nowego zakażenia MDRO i zgonu związanego z zakażeniem według CDI lub MDRO z chwili rozpoczęcia badania) oraz (b) drugorzędowy punkt końcowy, śmiertelność 28-dniowa (na podstawie Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵

IQR Zakres międzykwartyłowy OR Iloraz szans CDI Zakażenie *Clostridioides difficile*
MDRO Organizm wielolekooporny

3.6 Dodatkowe wskazania w wybranych przypadkach

Zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI)

Schuetz P et al., Lancet Infect Dis 2018²⁹



- ▶ Wykazano, że wspomaganie decyzji przez PCT istotnie zmniejsza ekspozycję na antybiotyki u pacjentów z LRTI poprzez ograniczenie przepisywania antybiotyków w warunkach ogólnego niskiego ryzyka i u dobrze rokujących pacjentów oraz zapewnia krótszy czas trwania i wcześniejsze odstawienie antybiotyków u pacjentów wysokiego ryzyka
- ▶ Antybiotykoterapia wspomagana PCT skutkowała istotnie niższą liczbą działań niepożądanych antybiotyków i niższą śmiertelnością

Oddział intensywnej terapii chirurgicznej

Hohn A et al., Infection 2015³⁰



- ▶ Program ABS ze wspomaganiami PCT doprowadził do zmniejszenia o 21,2% częstości antybiotykoterapii (dawek dziennych/1000 pacjentodni) bez wzrostu śmiertelności
- ▶ Doprowadził do wyraźnego zmniejszenia stosowania aminoglikozydów, cefalosporyn i chinolonów

Noworodki

Stocker M et al. oraz the NeoPInS Study Group, Lancet 2017 ³¹



Wykazano, że standaryzowana ocena ryzyka przy użyciu PCT jest lepsza od opieki standardowej:

- ▶ Krótszy czas trwania antybiotykoterapii i krótszy pobyt w szpitalu
- ▶ Skutkowało to niskim odsetkiem ponownych zakażeń i brakiem śmiertelności związanej z badaniem

Oddział intensywnej terapii

de Jong E et al., The Lancet Infectious Diseases 2016 ⁹



- ▶ Antybiotykoterapia wspomagana PCT istotnie skróciła czas leczenia o 2 dni i zużycie antybiotyków o 19% w porównaniu z opieką standardową w warunkach, w których stosowano już stosunkowo krótkie schematy antybiotykoterapii
- ▶ Antybiotykoterapia wspomagana PCT wśród pacjentów w stanie krytycznym wiązała się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności po 28 dniach i po 1 roku w porównaniu z opieką standardową

3.7 Najważniejsze informacje

Diagnostyka jest integralną częścią programu ABS.

Oprócz posiewów krwi i diagnostyki molekularnej biomarker odpowiedzi gospodarza — PCT może pomóc w leczeniu klinicznym pacjentów.

PCT można bezpiecznie stosować do monitorowania skuteczności antybiotykoterapii, wraz z informacjami uzyskanymi z wywiadu lekarskiego, badania lekarskiego i oceny mikrobiologicznej.

Dowody z wielośrodkowych badań i metaanaliz wykazały, że algorytm PCT jest bezpieczny i skuteczny w ograniczaniu przepisywania antybiotyków i ograniczaniu liczby zdarzeń niepożądanych u dorosłych, dzieci i noworodków w wielu sytuacjach na całym świecie.

Piśmiennictwo

1. Barlam TF et al., *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62(10): e51-e77 IDSA Guideline. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
2. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Dostęp na stronie <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>. Data dostępu: 08.11.2021
3. WHO Competency Framework for Health Workers' Education and Training on Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/HIS/HWF/AMR/2018.1). Licencja: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostęp na stronie <https://www.who.int/publications/i/item/who-competency-framework-for-health-workers%E2%80%99-education-and-training-on-antimicrobial-resistance>. Data dostępu: 08.11.2021
4. BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018. Dostęp na stronie <https://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>. Data dostępu: 08.11.2021
5. CDDEP. 2015 The State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C. Dostęp na stronie https://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/. Data dostępu: 08.11.2021
6. World Health Organization (2021). The selection and use of essential in vitro diagnostics: report of the third meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics, 2020 (including the third WHO model list of essential in vitro diagnostics). Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1031). Licencja: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostęp na stronie: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339064/>. Data dostępu: 08.11.2021
7. Pletz M, *Der Klinikarzt* 2019; 48(11): 454-455. <https://doi.org/10.1055/a-1020-1071>
8. Schuts EC et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
9. de Jong E et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (7): 819-827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
10. CDC. Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Dostęp na stronie <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report-2018-508.pdf>. Data dostępu: 08.11.2021
11. 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: World Health Organization; 2019. Licencja: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostęp na stronie <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330420>. Data dostępu: 08.11.2021
12. Klein EY et al., *PNAS* 2018; 115:15:E3463-E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
13. CDDEP. Resistance Map: Antibiotic resistance. Dostęp na stronie <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Data dostępu: 08.11.2021
14. CDC. Antibiotic Threats in the United States, 2019 Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>
15. Cassini A et al., *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
16. Baur D et al., *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0)

17. Dik JWH et al. Expert Review of anti-infective therapy 2016, 14(6): 569-575. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178064>
18. Public Health England, Antimicrobial prescribing and stewardship competencies, Online October 2013. Dostęp na stronie <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-prescribing-and-stewardship-competencies>. Data dostępu: 08.11.2021
19. Chung GW et al., Virulence 2013; 4(2): 151-157. <https://doi.org/10.4161/viru.21626>
20. Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019; 53: 606-611. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.01.008>
21. Plan, Do, Study, Act (PDSA) cycles and the model for improvement. Dostęp na stronie <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/01/qsir-pdsa-cycles-model-for-improvement.pdf>. Data dostępu: 08.11.2021
22. Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MVP/EMP/2019.05). Licencja: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostęp na stronie <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-2019.05>. Data dostępu: 08.11.2021
23. Hey J et al., Clin Chem Med Lab 2018; 56(8): 1200-1209. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0126>
24. Wirz Y et al., Critical Care 2018; 22: 191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>
25. Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1201OC>
26. Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019; 57(9): 1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
27. Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017; 4(4): ofx213. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx213>
28. Voermans AM et al., OMICS A journal of integrative Biology (2019); 23(10): 508-515. <https://doi.org/10.1089/omi.2019.0113>
29. Schuetz P et al., Lancet Infect Dis 2018; 18 (1): 95-107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
30. Hohn A et al., Infection 2015; 43(4): 405-412. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0718-x>
31. Stocker M et al. and the NeoPlnS Study Group, Lancet 2017; 390: 871-881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7)

Chcesz uzyskać więcej informacji?

Dowiedz się więcej o ABS

BSAC <https://bsac.org.uk/education/>

CDC <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/evidence.html>

IDSA https://academy.idsociety.org/course-catalog-table?f%255B0%255D=field_course_format%3A19&f%5B0%5D=field_course_format%3A19

WHO <https://www.who.int/activities/raising-awareness-and-educating-on-antimicrobial-resistance>

Dowiedz się więcej o programach ABS dla szpitali

CDC <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/programs.html>

Dowiedz się więcej o lokalnej oporności drobnoustrojów

CDDEP <https://resistancemap.cddep.org/>

Dowiedz się więcej o wytycznych dotyczących przepisywania leków przeciwdrobnoustrojowych

NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/health-protection/communicable-diseases/antimicrobial-stewardship>

Dowiedz się więcej o zapobieganiu i kontroli zakażeń

ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/training/training-courses-infection>

Dowiedz się więcej o zastosowaniu prokalcytoniny w ABS

thermoscientific.com/procalcitonin



Polegaj na jakości wyników PCT

Bezpieczne podejmowanie decyzji
klinicznych dzięki Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S PCT

Diagnostyka kliniczna

Thermo Fisher Scientific
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf, Niemcy

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 faks
info.pct@thermofisher.com
www.thermoscientific.com/brahms

Dowiedz się więcej na stronie thermoscientific.com/procalcitonin
lub napisz do nas na adres info.pct@thermofisher.com



Nie wszystkie produkty mają znak CE lub są dopuszczone do sprzedaży
w Stanach Zjednoczonych na podstawie zezwolenia 510(k). Dostępność
produktów w każdym kraju zależy od statusu dopuszczenia do obrotu przez
lokalne organy regulacyjne. © 2023 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

B·R·A·H·M·S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific
and its subsidiaries unless otherwise specified. Patents: www.brahms.de/patents.

BMKT001062.1